

NEWS LETTER

No.6 Dec. 1995

Japanese Society For Cancer Prevention 日本がん予防研究会

肺癌の発癌予防をめぐる

小倉 剛

(国立療養所刀根山病院長)



肺癌は、今なお切除率が低くしかも再発率が高く、治癒率が低い癌の一つで、予防研究が最も切望されている癌の一つであるが、煙草をはじめ種々の発癌原因が分かっていることから、一次予防の可能性に期待が掛けられている。そこで、肺癌の発癌予防をめぐる筆者の経験を混えていささかの話題を提供したい。

実験的肺癌と免疫学的な予防

昭和37年大阪大学医学部第三内科の教授に着任された山村雄一先生は、ご自身のウサギでの実験的肺結核空洞の研究になぞらえ、ウサギで肺癌の作製をめざされた。実験を担当された平尾先生は、特製のウサギ用気管支を用いて数種の発癌剤を頻回にウサギ気管支内に注入し、極めてヒト肺癌に類似した様々な組織型の肺癌の作製に成功された。勿論、自然に転移し、癌死に至る立派なモデルであった。これを土台に、発癌剤を一定量注入したウサギにBCGやその類縁のNocardiaの細胞壁骨格(CWS)を追加投与(静注)して肺癌の発生を抑える試みがなされた。その結果、これら免疫調節剤を投与しなかった対照群に比べて肺癌の発生が高率に抑えられた。同様にマウスやラットでも発癌剤の気管支内投与による実

Effect of Oil-attached BCG Cell-wall Skeleton (BCG-CWS) on the Incidence of Lung Cancer in Rabbits by the Instillation of Chemical Carcinogens (1)

Group	Intravenous injection of oil-attached BCG-CWS ^a	Survival period (days)	Lung cancer incidence (%)	
A	Normal	No treatment (control 1)	>300	17/36 (47.2)
B	Thymectomized	No treatment	>300	32/40 (80.0)
C	Normal	5 mg (once)	>300	5/10 (50.0)
D	Normal	5 mg (once) and 2 mg (every 30-40 days)	>300	0/20 (0)
E	Normal	No treatment (control 2)	200-300	7/25 (28.0)
F	Normal	5 mg (once) and 2 mg (every 30-40 days)	200-300	0/24 (0)

^aRabbits were instilled intrabronchially with a mixture of 3-methylcholanthrene (40 mg) and 4-nitroquinoline 1-oxide (0.4mg) in rabbit plasma every 30-40 days by use of a specially designed bronchoscope.

験的肺癌に対するNocardia-CWS投与の抑制効果が証明された¹⁾。(表1)

何故、如何なる機序で肺癌の発生が抑えられたか?

当時、発癌した癌細胞上に発現するであろう腫瘍関連抗原に対する腫瘍免疫が上記の免疫調節剤の投与によって増強され、結果的に一旦発癌した肺癌細胞が免疫学的に排除されたのではないかと考えられたが、これを明確にすることは出来なかった。一部の可能性としては、免疫調節剤によって活性化されたマクロファージによって注入された発癌剤の生体内動態が影響を受け、極めて初期過程で発癌が抑制された可能性も考えられた。そこで、マウス皮膚での二段階発癌実験を利用し、少量の発癌剤によるイニシエーションとそれに続くクロトン油塗布によるプロモーションの時期に分けてNocardia-CWSを投与しその影響を調べたが上記の可能性は否定的であった²⁾。

当時、広島では戦時中の大久野島の毒ガス工場従業員の検診が行われており、多数の咽頭癌、皮膚癌、肺癌患者の発生が目されていたが、広島大学第二内科の西本幸男教授は上記の成績に注目され、一次発癌の予防をめざして検診来診者へのNocardia-CWSの投与を試みられた。期待どおり、気道系悪性腫瘍の発癌の抑制と末梢血リンパ球の非特異的キラー活性の上昇が明らかにされたが、その相互の関連性は明確には

ならなかった³⁾。

その後、免疫調節剤による抗腫瘍効果の一部はサイトカインとくにTNFやインターフェロンのような直接的殺腫瘍活性のあるサイトカインの誘導能に関連することが明らかになったが、現在では、これらのサイトカインも腫瘍によっては逆に腫瘍増殖的に作用する可能性が指摘されており、現在膀胱癌で行われているような発癌の予防をめざした免疫調節剤の投与の研究は肺癌では行われていない。

免疫調節剤以外には、重喫煙者を対象にしたレチノイン酸やβ-カロチンの長期内服の発癌への影響、喀痰細胞診で扁平上皮化生を認めた患者を対象にVB12や葉酸の投与による細胞診への影響などが研究されているが、臨床レベルで成果をあげるには至っていない。

肺の線維化と肺癌

肺癌の前癌的病変として古くから肺線維症が知られており、膠原病とくに進行性強皮症や皮膚筋炎に併発する肺線維症や慢性の特発性間質性肺炎(11P、米国での特発性肺線維症に相当する)が目されている⁴⁾。とくに比較的症例の多い11Pでは、これまでの報告によると20%を越える高い肺癌発生率の報告もある。近年、11Pの基本的な病態に線維芽細胞に対する種々の増殖因子

が深く関与することが明らかにされ、一層生物学的な面から肺癌併発への興味が高まっている⁵⁾。我々は厚生省特定疾患調査研究班での分担研究とし、肺癌症例にみられる11Pの併発例、経過観察中の11Pからの肺癌発生を調査しているが、当院でもすでに22例の11P併発肺癌を見出し、これらには重喫煙者が多いが重喫煙者に特徴的な肺癌とは異なる臨床的特徴を認めた。また、85例の11Pを追跡調査し、平均7.7年の観察期間で6例(7.1%)に肺癌の発生を確認した⁶⁾。

発癌への生物学的な機序については11P自身の病因が不祥であるので、ここには述べることを控えるが、現在、班研究参加施設と協力しさらに500例以上の多数例で調査を行っているところである。肺癌の合併率がある程度以上認められれば肺癌発生とその予防に関する貴重な研究を行いうるものと期待している。

参考文献

- 1) Azuma I, Yamawaki M, Ogura T, et al: Antitumor activity of BCG cell-wall skeleton and related materials, Gann Monogr Cancer Res. 21: 73-91, 1978
- 2) Inoue T, Yoshimoto T, Ogura T, et al: Effect of Nocardia rubra cell-wall skeleton treatment on tumor formation in two-stage chemical carcinogenesis on mouse skin, Cancer Immunol Immunother. 11: 207-210, 1981
- 3) Yamakido M, Ishioka S, Hozawa S, et al: Effect of Nocardia rubra cell-wall skeleton on cancer prevention in humans, Cancer Immunol Immunotherapy. 34: 389-392, 1992
- 4) 近藤有好、本間行彦、阿部庄作ほか：特発性間質性肺炎(11P)の疫学調査(11)、厚生省特定疾患びまん性疾患調査研究班(班長 田村昌士)平成4年度研究調査書、11-22、1992
- 5) 小倉剛：肺線維症の発癌機序、呼吸と循環、42: 743、1994
- 6) 小倉剛、竹内栄治、中川勝ほか：特発性間質性肺炎における肺癌の合併、厚生省特定疾患びまん性疾患調査研究班(班長 安藤正幸)平成6年度研究報告書、44-49、1995

がん予防の実践を目指して

徳留 信寛

(名古屋市立大学医学部公衆衛生学教授)

がんは宿主要因と環境要因との交互作用のもと、multi-factor、multi-hit、multi-stageの機構を経て、多遺伝子変化の蓄積の結果として生ずる。宿主要因は興味深い研究対象

「がんの化学予防」の国際学会発足の動き

小林 博

(北海道大学名誉教授)

がんの予防のなかでもケモプリベンションは、新しい動きとしていま我が国でも大きな関心の対象になっている。

欧米では早くからこの方面の関心が高く、国際的な組織を作ってはどうかとの動きがあったが、乳がんを専門とするミラノのDr Alberto CostaとニューヨークのDr Michael Osborneらが音頭をとって、その発足準備会が10月26日イタリアのナポリで開催された。ヨーロッパ、アメリカからおよそ20名が参加したが、筆者にもアジアからただ1人参加要請があり、個人の資格として参加した。

準備会で国際組織結成の目的とか行動計画の概略が討論され、第1回の国際学会は1997年の春(時期未定)ロンドンで開催することになった。人事ほか綱領内容は改めて討論し、来春までにも決定することになった。

であるが、がん予防のためにはコントロールできるか否かの点が重要である。最大の宿主要因であるエイジングは介入できる可能性があるが、性・出生順位・人種などの宿主要因は回避できない。がん予防実践の観点からは、介入不可能な宿主要因より、コントロール可能な環境要因の究明及び当該要因に対する介入実践のほうが重要である。

がん発症メカニズムを無視したがん予防研究・実践は科学的ではない。ヒトがん予防実践への視点がなく、がん発症メカニズムだけに終始した研究は、動物がん腫瘍学・微生物変異学・がん遺伝子学となろう。したがって、われわれががん予防研究者はがん発症機構を視野に入れ、ヒトがん疫学研究・実践を指向すべきである。

がん関連要因のなかで、最大の環境要因は喫煙である。それは喫煙者における喉頭がん・肺がんなどの呼吸器がんや消化器がんなどの高いリスク、禁煙者中の当該がんリスクの低下などの観察疫学研究により明白である。今日においてさえも、タバコの最終的発がん機構は解明されたとはいえない。しかし、断煙・禁煙することで、タバコ関連がんの予防は可能である。すなわち、発がんメカニズムが完全に明らかにされなくても、ヒトがん予防実践は可能であると言える。

喫煙に比肩する重要ながん関連生活要因は食生活・食事である。今日まで、栄養士は栄養所要量に対する過不足の計算と個人栄養指導に終始してきた。私自身も含めて多くのがん疫学者は、食物頻度調査でお茶を濁すか、あるいは、食物関連がんの研究の実施を躊躇してきた。その理由には、日本人の食生活があまりに多種多様なため正確な把握が困難であり、食生活調査の妥当性・再現性が低く、研究がなかなかうまく展開できないことなどが考えられよう。昨今、世界の一流雑誌から、わが国の食物関連

がん研究のレベルの低さが指摘されている。

がん疫学・予防研究者は本腰を入れ、わが国においても対象集団に合った適正な半定量食物摂取頻度調査票などを開発し、validation studyを行い、バイオマーカーを加味して、食生活・食事とがんとの関連の究明を試みるべきである。最近、虚血性心疾患の低さと関連したMediterranean dietが世界から注目されているが、従来から平均寿命の長さとの関連でJapanese dietは注視されてきた。したがって、私どもは世界の人々、わが国の人々のために、評価に耐えうるJapanese dietに関するデータを示さなければならない。

さらに、健康に良いと示唆される物質(ビタミン類・抗酸化物質[カロテノイド、レチノール、ビタミンEなど]、抗プロモーター[EGCGなど]、食物繊維、n-3系多価不飽和脂肪酸など)、がん予防に効果が期待できる食物などについては、ヒト観察疫学研究だけに留まらず、当該物質の投与(ケモプリベンション)・食事介入及び行動変容を促す無作為割付臨床試験(RCT)を積極的に目指すべきである。なぜなら、ヒト集団におけるRCTは、仮説要因の有効性を迅速・正確・確実に検証できるアプローチであるからである。勿論、研究実施には科学的正当性があり、Good Clinical Practiceをクリアし、対象者から予めインフォームドコンセントを入手する必要があるのは当然である。これまでわが国では、残念ながら、このようながん予防RCT・実践もあまり行われていない。

日本の基礎がん研究の分野では、世界でトップの評価を受けているものがあるが、われわれががん予防研究者も、食生活・食事などに関する独創性・優先性の高いがん予防研究及びRCT・ケモプリベンションの実践を指向したいものである。

がん化学予防薬剤の開発と販売許可へのアプローチ

Gary J. Kelloff¹, John R. Johnson², James A. Crowell¹, Charles W. Boone¹, Joseph J. DeGeorge², Vernon E. Steele¹, Menul U. Mehta², Jean W. Temeck², Wendelyn J. Schmidt², Gregory Burke², Peter Greenwald¹, and Robert J. Temple²

¹National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention and Control, Bethesda, Maryland 20892

²The Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, Maryland 20857

[Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 4, 1-10, 1995]

[要約]

“がん化学予防”という幅広い概念を、化学薬剤投与による臨床がんの予防へあてはめる。がん化学予防薬剤開発と販売許可への現在のアプローチが、米国・国立がん研究所と米国・食品医薬品管理庁のワーキング・グループにより述べられる。候補薬剤を見きわめる戦略が述べられ、*in vitro*形質転換調節アッセイ、メカニズム・アッセイおよび*in vivo*発がんのtumor modulationモデルを通じてその効力を如何にして特徴づけるかということが、例を挙げて説明される。毒性学的テストによる安全性評価のために必要・推薦項目が示され、薬剤効果の薬動態学的・薬理学的評価と、第一相試験におけるサロゲート・エンドポイント・バイオマーカーが論じられる。適当な対象集団が見きわめられる。第二相試験では、発がん頻度と高度相関するサロゲート・エンドポイント・バイオマーカー評価が強調されるべきであり、それはがん発生頻度の減少を推定するのに役立つ。第三相試験では、がん発生頻度に係わる確実なサロゲート・エンドポイントをインテリム解析することにより、有効な薬剤の、タイムリーで費用効果のあるマーケティングが促進されよう。

[はじめに]

この論文は、米国・国立がん研究所・がん予防調節部と、米国・食品医薬品管理庁 (Food and Drug Administration, FDA) ・医薬品評価研究センターのワーキング・グループにより作成された。がん化学予防薬剤開発と販売許可が論じられ、薬剤開発の一般的プロセスにおけるステージが表で概説されている。化学予防薬剤はそれぞれユニークな特性を有するので、開発のファイン・ポイントは、ケース・バイ・ケースで考

なければならない。

大部分のヒトがんは上皮由来であるから、化学予防的アプローチの例には、主として上皮内新形成 (形成異常) が含まれる。しかし、結合組織や造血組織の前がん病変が肉腫や白血病、リンパ腫に進行するのと同様に、化学予防のアプローチは、将来的には、間葉組織の形成異常にも適応される。これは、規定文書ではなく、むしろ関係者の一致した見解の要約であることが強調されなければならない。

化学予防の概念は、前がん病変やマーカー (例えば、上皮内新形成) 発生の予防や、浸潤的病変 (がん) への進行遅延・逆行のための化合物または薬剤の使用と定義できる。この概念は、生成したがんを治療する化学療法との概念と区別できる。しかし、“治療”したがん患者の二次的に新たに発生する原発がんや再発を防止するための治療 (アジュバント療法) という点では、化学予防と化学療法との間で重複する部分が存在する。

化学予防の戦略を有効にする生物学的メカニズムを支援する基礎研究は、過去25年の間、大学や会社、政府の研究所でめざましく進歩してきた。DNA突然変異に関連した生体異物メカニズム阻害や細胞分裂経路抑制は、化学予防剤が効果を示すメカニズムの広い例である (1)。実験的、疫学的、臨床研究データの増加もまた、化学予防実施を支援してきた。これらの進歩により、米国・国立がん研究所に、がん化学予防のための応用薬剤開発プログラムが設立された。

このプログラムでは、(a) 評価を更に進めるための候補薬剤が、疫学的、基礎科学的、およびがん研究の公表文献等を通じて見きわめられる；(b) 有望な薬剤は *in vitro/in vivo* テストを通じてランクづけ・特徴づけられる；(c) 薬理学的および毒性学的研究が行われる；(d) 候補薬剤を用いて第一、二、三相臨床試験が行われ、非臨床毒性学が更に特徴づけられる；(e) 研究結果は、発がんリスク集団に適応される。

[化学予防研究用薬剤の第一・二相臨床試験開始のための前臨床薬効研究]

化学予防薬剤について行われる動物研究や *in vitro* 研究の基準が、表1にまとめられている。これは、米国・国立がん研究所・化学予防部で現在用いられている戦略であるが、この他にも同様に有効なアプローチがある。*in vivo* tumor modulation 研究や疫学研究のエビデンスは、薬剤の効力臨床研究遂行のために勧められる根拠であり、*in vitro* 追加研究はこれを支える。スクリーニング過程は絶えず進展・改良されており、新しいアッセイやモデルが確認されると、

表1 化学予防薬剤の臨床第一・二相試験開始のための前臨床効力研究

- I. 推薦される研究：次の効力研究のうち、少なくとも一つ (即ち、下記A1、A2、A3またはB)
 - A. *In vivo* tumor modulation
 1. 腫瘍発生頻度や多発性の減少、潜在性の増加に関し、対照群に比して統計的に有意の変化を有し、濃度・効果相関を測定した *in vivo* tumor modulation 研究が少なくとも一つ完了していること。
 2. 腫瘍発生頻度や多発性の減少、潜在性の増加に関し、対照群に比して統計的に有意の変化ではないが、用量に関連してポジティブな傾向がみられる *in vivo* tumor modulation 研究が少なくとも一つ完了しており、その結果は、*in vitro* 濃度・効果相関の特性を含む、少なくとも一つの *in vitro* 化学予防・形質転換研究または *in vitro* 化学予防関連メカニズム研究により支持されていること。
 3. 少なくとも一つの統計的に有意の *in vivo* サロゲート・エンドポイント調節研究が完了しており、そのサロゲート・エンドポイントは関連臓器で *in vivo* 腫瘍エンドポイントを正確に予知できること。*In vitro* 濃度・効果相関の特性を含む、少なくとも一つの *in vitro* 化学予防・形質転換研究または *in vitro* 化学予防関連メカニズム研究により支持されること。
 - B. 疫学
 特別な薬剤と標的組織を含み、疫学的研究から化学予防活性が強く注目される証拠が存在すること。
- II. 考慮される付加的研究
 - A. A1とA2に関し、異なった臓器での二つ以上の腫瘍モデル、または同じ臓器での二つ以上のモデルによる効力研究。
 - B. 上述のA3に関し、二つ以上の *in vivo* サロゲート・エンドポイント調節研究における効力研究
 - C. IBに関し、*in vitro* 濃度・効果相関の特性を含む、*in vitro* 形質転換調節 and/or *in vitro* 生化学的メカニズム研究からの支持データ。

別戦略の可能性が考えられる。

疫学的、基礎科学的、およびがん研究の公表文献を通じて、薬剤が見きわめられる。最近の例では、疫学的研究のエビデンスは、開発を更に進めるのに充分であった。

それには、βカロテン (2,4) やビタミン E (4,6)、カルシウム (7, 8) のようなビタミンや無機質が含まれている。しかし、一般的には、栄養学的な見地からの疫学研究には限界があり、食物中の指標化合物の推定が、薬理学的効果を有する多くの混在成分と関連していることが最も重要である。しかし、さらに一般的には、*in vitro/in vivo* 方法論を用いて、基礎研究で確認された化合物一連の化合物群に、化学予防活性を示唆する証拠が与えられる。

普通、評価のために指名された化学予防薬剤は、最初に *in vitro* アッセイを用いてスクリーニングされ、それから *in vivo* テストに進む。ヒト発がん関連メカニズムは明確にされていないから、次の *in vivo* テストの段階での価値が予想されるアッセイシステムを含む *in vitro* アッセイが用いられる。*In vitro* スクリーニング評価の強みは、次の項目を含むことである；費用と時間の効率、

定量化や標準化、アッセイ条件の制御のし易さ、そしてしばしばヒト由来の細胞を使用できること。In vitroで観察された活性は、生体を用いて更に評価されなければならない。生体では、生物学的有用性や組織分布・代謝・排泄のような薬動態学的変数の影響や、種差が評価される。

In vitro システムのリストは無制限で、最新の考え方や技術を反映させるように意図されている。特別な情報が求められている薬剤は、全体のリストの一部により評価される。或種の薬剤や細胞システムが有望で、利用できるようになれば、リストは変更・改良されるであろう。次の基準は、in vitro スクリーニング・アッセイを選択するために用いられる；(a) 上皮由来初代培養や細胞株で代表されるべきである；(b) 形質転換阻害やそれに関連したエンドポイントを測定する細胞培養アッセイで代表されるべきである；(c) ヒト細胞またはヒト細胞株の初代培養は含められるべきである；(d) 有望なシステムが存在する特別な器官培養は含められるべきである（例、乳腺器官培養は、薬剤による過形成胞状結節の阻害を示すことができるから、有用である）(9、10)。現在の評価第一段階には、in vitro 化学予防的形質転換調節と化学予防に関連したメカニズム・アッセイが含まれる。

In vitro 形質転換調節アッセイでは、形態学的に形質転換した表現型阻害や寒天中での基質非依存性増殖阻害、乳腺器官培養の過形成胞状結節阻害のような様々なエンドポイントが利用できる。現在行われている in vitro 化学予防的形質転換調節アッセイの例には、ヒト肺がん A427 細胞 (11) やラット気管支上皮細胞コロニー (12、13) の基質非依存性増殖阻害、マウス乳腺器官培養における過形成胞状結節阻害 (9、10) が含まれる。

in vitro 化学予防関連メカニズム・アッセイは、発がん経路において役割を持つと考えられる生化学的過程の阻害/誘導を伴う短期間の生化学的アッセイのことである。がん退縮/阻害の一連のメカニズムは、勿論、非常に多く、さらに多くのアッセイを開発、改良、確認する必要がある。初期のメカニズム・アッセイは有望な化学予防薬剤の公表された性質により定義されていた。現在の in vitro 化学予防関連メカニズム・アッセイには、以下のものが含まれる；(a) 発がん前駆物質の活性化/結合阻害 (14-16)；(b) グルタチオンの誘導 (17、18)；(c) フリー・ラジカル阻害 (19-21)；(d) ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害 (22)；(e) オルニチン・デカルボキシラーゼ (ODC) 阻害 (20、23-25)；(f) チロシン・キナーゼ阻害 (26-28)；(g) グル

タチオン-S-トランスフェラーゼ誘導 (17、18)；(h) NADPH：キノン・レダクターゼ誘導 (29)；(i) カルモジュリンの阻害 (30)。

これら in vitro システムにより得られた結果は、用量・効果関係を明らかに出来るように、試験薬剤のモル濃度と関連づけるべきである。この関係は、次の in vivo テスト用量選択の際のガイダンスになり得る；これらのテストは、in vitro で達成されたものと類似の細胞環境（または血漿）濃度に達するように求められる。

効力試験第二段階では、充分に確立された一連のヒト肺、乳、結腸、膀胱、皮膚、および結合織がんの in vivo tumor modulation モデルが用いられ、腫瘍発生頻度や多発性、潜在性に対する候補薬剤の調節活性が見きわめられる（総説31）。化学予防薬剤を併用する場合、それらの薬剤は異なった阻害メカニズムで作用することから、同じ動物モデルでの共同作用により評価される。エンドポイントに及ぼす候補薬剤の統計学的に有意の作用は、次の開発段階に進むための充分な効力の証拠と考えられる。用量・効果関係の特徴づけ、次の研究での薬理学的な用量選択を支持するために必要な用量、定常状態での血漿中薬剤濃度、および毒性は、これらの進んだ効力研究期間中に、測定すべきである。現在のところ、次のようなモデルがある；(a) ラット乳腺腫瘍モデル (32、33)；(b) ハムスター肺/気管支モデル (33-35)；(c) ラット/マウス結腸モデル (33、36)；(d) マウス皮膚モデル (37)；(e) ハムスター臍モデル (38)；(f) ラット/マウス膀胱モデル (33、39)。

これらの化学誘発モデルでは、代謝による活性化の有無にかかわらず、ヒト発がん類似の腫瘍誘導メカニズムが関与し、候補薬剤に臓器特異性を示す機会を与えると考えられる；これらのモデルは再現性があり、標準化されている。発がん剤の一回投与は、がんの誘導にしばしば用いられているが、大抵の場合、ヒトにおける発がん剤暴露パターンとの規則性はなく、動物の用量や血漿中薬剤レベルのヒトへの定量的外挿には限界がある。しかし、既知ウイルスでヒトがんの病因となるものは殆どなく、移植腫瘍細胞は、初期の不均一な過形成細胞集団よりもむしろ充分ながんクローンであるから、化学誘発モデルは、外因性ウイルス誘発モデルや移植モデルよりも優れているようである。自然発生モデルは非実用的と考えられる。よりヒトに近い発がん剤暴露パターンを用いた新しいモデルが評価・標準化され、信頼できて対費用効果があるようになれば、化学誘発モデルとして用いられるであろう。理想的には、使用の

ために選択されるモデルは、適当な期間、即ち、1年以内に、答えが得られるようにすべきである。モデルの評価過程は無制限で、発展中である。現在のところ、前立腺がんのモデルが中枢神経システムの中で評価・開発・選択中であり、トランスジェニック・モデルが研究中である。

がんのエンドポイントや、薬剤効果のバイオマーカー、ヒト第二相臨床試験で用いられるサロゲート・エンド・ポイント・バイオマーカーの用量・活性相関を比較するために、動物がんモデルが用いられる。サロゲート・エンドポイント調節を確認し、サンプルの扱いやアッセイ方法を標準化し、感度や特異性を改善するため、in vivo サロゲート・エンドポイント調節アッセイを用いて、用量・効果相関が研究される。現在開発中のリストの例は次の通りである；(a) ラット結腸の分裂係数（例、³H-チミジン、proliferating cell nuclear antigen、Ki-67）(40)；(b) ラット結腸の ras p21 発現 (41)；(c) ハムスター頬袋の erb/ras 発現および異形成 (42)；(d) Epidermal Growth Factor リセプター (43)；ラット膀胱の異形成 (44)；(e) ハムスター臍の K-ras 活性化 (47)；(f) ハムスター肺の異形成 (47)；(g) ラット乳腺 (48-51) や結腸 (52-54)、マウス肺 (55-57) の myc、p53 および Rb 発現；(h) K-13 ケラチン (58、59) およびマウス皮膚の異形成 (60、61)。薬剤の効果マーカーも測定される（例、プロスタグランジン・レベル、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性、DNA adduct）。

[化学予防研究用薬剤の第一・二相臨床試験開始のための前臨床安全性研究]

がん化学予防薬剤の第一・二相臨床試験開始のために FDA が要求している前臨床安全性研究は、他の薬剤と一般的に同じであり、適切な用量・投与スケジュールでの急性および亜急性毒性（薬動力学測定も含む）、生殖試験、遺伝毒性研究が含まれる（表2）(62、63)。化学予防薬剤の前臨床開発では、ラット単回投与での急性毒性研究、吸収・排泄研究、齧歯類/非齧歯類の亜急性反復連日投与研究が含まれる。化学予防薬剤の併用研究では、適当な種で、少なくとも一つの適当な期間（一般的に90日以上）の研究は必要でない）、薬動態学や毒性、酵素への影響、その他の関連パラメーターを用いて、相互作用が評価されるべきである。

前臨床効力研究も毒性評価に取り入れられ、いくつかの必要な正式の毒性学研究と取り替えられ得る；例えば、適切な期間、適切な高用量群で、臨床観察や主要臓器の組織学も含めて Good Laboratory Practice (GLP) のもとで行われるならば、併用薬剤の効力

研究は前臨床安全性に必要な項目を満たすであろう。製薬会社などからの情報が利用できるならば、これらの研究はお互いに参考に来るし、薬の研究的な新適応が提案されるであろう。

テスト薬剤の薬動態学は、前臨床安全性研究での重要な推薦項目である。薬動態学データは、第一相臨床での用量増加戦略に役立つ(64)。ラット吸入・排泄研究により、標準化されて臨床でも使用可能な薬剤のモニター用分析法が開発され、高・低用量単回投与での蛋白質結合性を含む薬動態学情報が与えられる。非齧歯類における反復連日投与と研究の開始時に、単回投与の薬動態学が評価され、齧歯類/非齧歯類での研究で定常状態の血漿中薬剤レベルも測定される。組織分布および代謝を定量化するための薬動態学研究は、開発後期に、放射性薬剤を用いて実施される。このステージでの情報(例、最高有効血漿濃度 maximum plasma drug concentration: Cmax, t1/2 最低有効血漿濃度 minimum plasma drug concentration: Cmin、曲線下面積 area under the curve: AUC、定常血漿濃度 steady state plasma concentration: Css など)は、その薬剤の用量・濃度・効力のプロファイルを提供し、安全性限界を評価するために、効力研究の情報で評価される；用量と効力や毒性との関係は、用量戦略やレジメン改良に役立てることが出来る(例、有望な化学予防剤が連日投与でわずかな毒性を有する場合、次の第一相試験で、全投与期間にわたり、毒性を示す Cmax 値に達せず、副作用を引き起こす Css 値を維持せず、薬剤・効果に関連した酵素誘導/阻害のために選択された間欠的投与スケジュールを用いて、その薬剤は評価される)。

遺伝毒性テストへの現在のアプローチには、1993年改訂の一般薬剤開発用のFDA "Redbook"に記載された3タイプの遺伝毒性テストの実施がある：(a) Salmonella typhimurium の遺伝子突然変異；(b) in vitro 哺乳類細胞の遺伝子突然変異 (LS178Y チミジンキナーゼ陽性/陰性のマウスリンフォーマ細胞や、チャイニーズ・ハムスター・卵巣 ASS2 細胞のような、変異原性を持つ化学物質に感受性の常染色体座を持つ細胞株)；(c) in vivo で細胞遺伝的な損傷(マウス骨髄小核テストやラット染色体異常テスト)。国際基準で受け入れられる時、アッセイ法は International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) に従って一部変更されるであろう。

[化学予防研究用薬剤の一年間以上の期間の臨床試験開始のための前臨床安全性研究]

慢性毒性、発癌性、およびセグメント III

表2 化学予防薬剤の臨床第一・二相試験開始のための前臨床安全性研究

- I. 必要な研究
 - A. 齧歯類および非齧歯類の2種で行われる毒性研究
 1. 臨床的観察、化学、血液学、尿検査、および病理学(主要臓器や組織の肉眼的および顕微鏡的検査)を評価すること。
 2. 予定臨床試験を支持するのに十分な期間があること(すなわち、予定臨床研究と同じか、好ましくはより長い期間；または齧歯類で6カ月、犬で12カ月)。
 3. 予定臨床投与経路と同一の治療投与経路を用いる。適切でなかったり、不可能な場合は、試験に用いる投与経路の根拠を用意しておくこと。
 4. 臨床試験で調製されるのと同じ薬剤を用いること。
 - B. 遺伝毒性は、一連のアッセイで、下記のテキストを参照して、化学予防薬剤の臨床第一・二相試験開始のための前臨床安全性研究を評価すべきである。
 - C. 生殖試験セグメント I、ラット生殖機能に及ぼす影響、およびラットとウサギの生殖試験セグメント II 奇形学研究は、大規模臨床試験や長期間試験の以前に、ICH⁴と薬剤の臨床評価での性差の研究と評価のためのガイドラインに沿って、出来る限り早く実施すべきである。
 - D. 化学予防薬剤の併用は、薬動力学や毒性、酵素への影響、その他のパラメーターにおける相互作用を、少なくとも一つの、適切な種で適当な期間を評価すべきである。
- II. 推薦される研究
 - A. 可能な場合、臨床試験で使用する劑型が、全ての in vivo 毒性試験で用いられるべきである。
 - B. 薬動態学と代謝物プロファイルは、ヒトとの関連の発見と評価の解釈を目的として、毒性研究と結びつけて調べるべきである。
 - C. 薬理学的にガイドされた第一相臨床初発用量、投薬間隔、および用量増加戦略は、前臨床効力および毒性研究で示された濃度・効果相関を考慮に基づくべきである。

⁴International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

生殖試験(63)は、第三相試験前または試験中の開発後期に行われる(表3)。適切な時期に特殊毒性研究が行われ、全ての場合で研究進行は特定薬剤のヒトでの安全性交付に柔軟に応える。

病態を治療するために慢性的に用いられる大部分の薬剤にとって、発がん性研究は薬剤の新適応を提案する前に必要とされる。一般的に、大規模な第三相試験開始前に、一種の齧歯類を用いた発がん性研究が始められるべきである。しかし、がんの予防用に開発されている薬剤に関しては、薬剤は必然的に健康人に予防として用いられるから、適当な規模の長期間試験を行う前に、一つの発癌性研究を完了することが強く考慮されるべきである。この必要性は、薬剤や対象集団、研究計画期間、研究のデザイン、その他因子に依存している。

化学予防以外の適応で得られる薬剤の臨床データは、用量や投与期間、前臨床データだけを基にしては正当化されない集団を対象とする化学予防臨床試験の開始を支持する。このような一つの例は、アスピリン

が、抗炎症剤として広く利用されていることと、大規模な第三試験でアテローム性心臓病を防止するという評価である(65、66)。前臨床データによれば、アスピリンおよび非ステロイド系抗炎症剤は、高用量で重大な胃腸出血と尿管管毒性を示すが(総説、67)、アスピリンをリュウマチや心臓病予防に用いた個体の無作為研究の長期間追跡から得られた膨大な臨床データは、結腸がん高リスク集団対象の化学予防研究開始を支持する。

[化学予防研究用薬剤の第一相研究]

ヒト第一相単回研究は、研究薬剤の薬動態学と耐性を特徴づけるために計画される(表4)(64、71)。用量とスケジュールは、前臨床の動物実験で見きわめられた毒性学や薬効、in vitro スクリーニング・アッセイ結果に基づき、安全で有効と思われる血漿中の薬剤レベルをヒトで到達させることに基づいている(64)。ヒトで最大初期用量を設定するために用いられる伝統的方法是、齧歯類で副作用非観察薬剤レベル(no observed adverse effect level: NOAEL)の最大値の十分の一以下の mg/kg 用量、または非齧歯類で副作用が発現しない最高濃度の六分の一の mg/kg 用量を選択することである。NOAELは臨床試験と同じか、またはより長期間の毒性研究に基づいている。効力試験の in vitro 濃度と in vivo 血漿中の薬剤レベルは、必要な濃度範囲内で、相対的ガイドとして用いられるが、スクリーニング・テストで用いられる条件のため、定量的には外挿されないであろう。普通、ヒトの用量(大抵の場合 mg/kg)は、動物の NOAEL 以上に増量されないが、それは副作用の性質に依存する。ヒトでの高用量は、ヒトと動物の間の薬動態学的な違い、または低用量での臨床経験に基づき、正当化される。mg/kg による比較は伝統的に用いられているが、しばしば種を越えた暴露を良く反映していない。通例、mg/mm²の比較の方が良いであろうが、安全な暴露を導くための薬動態学的データは更に良い。用量を導き出して毒性や効果を予測するための一つの可能な用量増量戦略は、種を越えた薬動態学的パラメーターを用いることである(例、Cmax、Css、AUC)(72、73)。伝統的方法による初期用量の注意深い設定の後、さらに用量を増加することは、動物で観察された Cmax や AUC、および毒性的 Cmax や AUC との関連に基づいている。急性および慢性投与時の薬動態学的プロファイルの違いが、評価されなければならない。用量選択は、勿論最終的には、経験的な臨床安全性と毒性観察を強調することによって、コントロールされなければならない。

表3 化学予防薬剤の1年以上期間の臨床試験開始のための前臨床安全性研究

- I. 必要な研究
 - A. 上述のようにして評価したパラメーターを用い、2種の動物を用いた慢性毒性研究（齧歯類で6カ月、非齧歯類で12カ月）が完了していること。
 - B. 第三相以前にすべての特殊毒性研究（神経毒性、心毒性など）
 - C. 大規模な第三相研究開始前に、齧歯類の発がん性バイオアッセイの少なくとも一つを開始していること。一つの研究の完了が強く考慮されるべきである；テキストを参照；化学予防薬剤の第三相研究
- II. 新規薬剤適応に必要な研究
 - A. 新規薬剤適応提案に先だつてのラット・セグメントⅢ周産期/産後発育研究
 - B. 新規薬剤適応提案に先だち、2種類の齧歯類発がん性バイオアッセイが完了していること。

現在のFDAのレギュラトリー・プラクティスにあわせて、1~3カ月の期間、健康人を用いた研究が行われる；健康人の1カ月以上の参加は、個々の薬剤の利用できる情報（毒性、臨床経験など）に基づいてケースバイケースによって考慮される。12カ月までの長期第一相研究が行われる時、がんリスクの高い人が登録される。長期間の研究は、長期投与後の薬動態学および安全性情報を得るだけでなく、バイオマーカーを開発・評価するためにも計画される。第一相研究の間、薬剤の効果やサロゲイト・エンドポイント・バイオマーカーがこれらに含まれる。

薬剤効果のバイオマーカーは、組織、血漿、尿における活性薬剤存在の指標である。これらのバイオマーカーは、薬剤や代謝物の有効な組織、血漿、尿濃度と関連すべきであり、薬理学的作用や結果と関連する生化学的活性を反映すべきである。例えば、分裂中に誘導される酵素ODCを阻害する薬剤は、ODCレベルを減少させ、生成物プロレジンや下流の代謝物スパミジンやスパミンのレベルを変えるであろう（74）。低レベルのポリアミンは、細胞周期を介して進展を遅らせる。ODC活性とポリアミン・レベルは、分裂に関する潜在的薬剤効果バイオマーカーとして、組織や血液、尿を用いて測定されてきた（75-77）。もう一つの例としての高レベルのプロスタグランジン（prostaglandin: PG）、特にPGE₂は、多くのがんが存在し、分裂を引き起こし、さらに、がん細胞に対する免疫系の応答に影響を及ぼすことができる（78）。このような刺激効果は結腸でみられている。結腸のPGE₂の濃度は、がん組織で最も高く、腺腫様ポリープで低く、正常結腸粘膜で最も低い（79）。さらに、PGH合成酵素はアラキドン酸からPGを合成させる。最近のデータでは、この酵素が発がん前駆物質を、毒性と変異原性のある代謝物への代謝を促進することによ

り、発がんで重要な役割を果たすことが示唆されている（79、80）。PGE₂レベル（またはPGH活性）をモニターすることは、プロスタグランジン合成を阻害するピロキシカムやアスピリンのような非ステロイド系抗炎症剤の薬剤・効果バイオマーカーになりうる（81）。例えば、結腸の上皮内新形成の進行に関連して、PGE₂は化学予防剤による生成物や活性の調節をモニター出来る。

薬剤効果マーカーは、サブセットとして、薬剤暴露マーカーをも含む。これらは、薬剤や代謝物の薬動態学的にモニターされた組織、血漿、尿濃度として、定義される。普通、薬剤の局所的濃度は、薬剤効果の根拠にならない；しかし、共有結合修飾や付加物生成の場合、薬剤効果と薬剤暴露は共に測定される。

サロゲイト・エンドポイント・バイオマーカーは、がん発生頻度と高く相関し、がんの頻度や進行の指標として役立つ、測定・調節可能な生物学的または化学的性質と定義される（82、83）。測定により、がんの特別なステージから低グレードまたは正常への復帰を証明出来なければならない。サロゲイト・エンドポイントによる病例比率は、高く受け入れられなければならない（84）。がん発生頻度に変化を生じさせないパラ現象の調節とは対照的に、サロゲイト・エンドポイントは、研究のがんの原因経路となる変化に由来すべきである。統計的に定義すると、受け入れられるサロゲイト・エンドポイントとは、治療と真のエンドポイントの間に関連がないという仮説の無効性を根拠づけなければならない変動性の応答である（85）。サロゲイト・エンドポイントを好ましい方向へ調節する薬剤は、発がんを正当に遅らせたり、逆行させたりするが、最終的にはその薬剤が発がん頻度を減少させることを示して確認しておくかねばならない。第一相試験での初期研究サロゲイト・エンドポイント・バイオマーカーは（暴露および効果バイオマーカーも同様）、方法論を標準化し、第二相試験での用量調節有効性評価で用いる正当な用量範囲を調べるために用いられるべきである。薬剤効果マーカーを決めるのに用いられるテスト方法の直線性や特異性、試験内・間の変動係数などを明確にすることは、この開発時期に必須である。さらに、客観的な愁訴や臨床観察だけでなく、バイオマーカー測定に関しても、方法自体や個人内・間の変動がしばしばあることから、プラセボを対照とする第一相試験は、対照のない試験やベースライン・コントロール試験よりも高く評価できる。最後に、薬動態学データは、代謝や体内分布（以前に示した吸収・排泄のプロファイルを完成させるため）、毒

性研究を実施するための適切な実験動物種や系統を比較して見きわめるためにも用いられる。

[化学予防研究用薬剤の第二相研究]

プラセボ対照・盲検・無作為第二相研究の目的は、用量・サロゲイト・エンドポイント応答および長期間投与による共通の毒性を明らかにし、次の研究のために安全で有効な用量を見きわめることである。薬剤効果バイオマーカー（想定作用メカニズムと高く相関する）や、研究中の特定がんの進展と高く相関するサロゲイト・エンドポ

表4 化学予防薬剤の第一相~第三相研究

第一相：

- I. 必要な研究
 - A. 単回投与の薬動力学を特徴づけるための、健康人絶食および非絶食時の単回投与研究（すなわち、吸収、分布、代謝、排泄）と急性毒性
 - B. 多用量の薬動力学と慢性毒性を評価するための、健康人1~3カ月間または前臨床評価で薬剤が効力を示すがんの高リスクの人12カ月までの、多用量の反復連日投与研究。健康人1カ月以上の参加は、個々の薬剤に関し、ケースバイケースで、利用できる情報（毒性、臨床経験など）をもとに、考慮されるであろう。
- II. 推奨される研究

上記IAのもと、プラセボ・コントロールと、選択された薬剤効果またはサロゲイト・エンドポイント・バイオマーカー調節に対する用量応答性の薬動態学的評価が含まれる。治療が完了し追跡中の人は、マーカー調節の評価が含まれる。

第二相：

- I. 推奨される2a研究

明確に定義・標準化されたサロゲイト・エンドポイント・バイオマーカーが見きわめられない場合、3カ月またはそれ以上、研究しているがんの高リスクの人で、前の第一相研究で安全であると示された用量レベルを用いて、無作為・盲検の用量・応答長期投与研究が実施されるであろう。アッセイと品質保証手順を標準化し、長期投与時の毒性を特徴づけるために、2b研究の基礎として、バイオマーカー候補（薬剤効果やサロゲイト・エンドポイント）の測定、バイオマーカー調節の用量・効果相関、および調節の耐性を評価することが目的である。
- II. 推奨される2b研究

3カ月またはそれ以上、研究しているがんの高リスクの人で、安全でバイオマーカー調節に有効であると示された一つ以上の用量レベルでの、無作為・盲検プラセボ対照長期投与研究。研究の目的は、用量とサロゲイト・エンドポイント・マーカー応答および長期投与毒性を確立し、サロゲイト・エンドポイント・マーカー応答と長期投与毒性に基づいた安全且つ有効用量を選択することである。

第三相：

- 無作為・盲検・プラセボ対照臨床試験
目的は次の通りである：
1. がん発生頻度の有意の減少またはがん発生の有意の遅延を証明する。
 2. サロゲイト・エンドポイントを確証する。
 3. 薬剤の毒性を評価する。
 4. 用量 and/or 薬動態学と、効力と毒性の相関を特徴づける。
 5. 剤型が異なる場合、販売予定の剤型と主要な臨床試験に用いられた剤型との間の生物学的同等性を確立させる。

イント・バイオマーカー（例えば、Computer-assisted cytometryにより測定される形成異常の形態学的局面）の用量・応答研究の中の最高用量として、普通、第一相研究の用量増加と長期間投与で見きわめられる最大安全用量（受け入れられない毒性を示さない用量）が第二相研究で用いられるべきである（表4）。明確に定義され、標準化されたサロゲート・エンドポイント・バイオマーカーがまだ見出されていない場合、推奨される用量・応答第二a相研究が行われ、候補バイオマーカー測定の実行可能性（薬剤効果とサロゲイト・エンドポイント）が評価され、アッセイ条件が標準化され、品質保証手順が確立され、明確で同目的の用量・応答試験のために最善のサロゲート・エンドポイント・バイオマーカー選択のためのエンドポイント応答の薬動態学が定義される。さらに、第二a相研究により、候補バイオマーカーの用量・応答やバイオマーカー過度調節による寛容や喪失、長期投与での毒性を特徴づけるためのデータが得られる。研究薬剤の安全用量範囲の経験が充分にあり（例えば、他市場の適応）、サロゲート・エンドポイント・バイオマーカーが知られているならば、第二a相研究は省略される。第三相研究での安全・有効用量を選択するために、第二b相研究で、サロゲート・エンドポイント・バイオマーカー調節用量や濃度・応答関係、長期投与毒性が確立される。薬剤効果バイオマーカー調節は、重要な付加的で確証的な薬理学データを供給する。

試験の期間と規模を縮小するため、第二相化学予防研究で、がんのサロゲート・エンドポイントに及ぼす薬剤の影響が評価される。上皮内新形成は、上皮がんのサロゲート・エンドポイント・バイオマーカーの一例である（84）。新形成浸潤前段階の組織形態学的特徴は、潜在的なサロゲート・エンドポイント・バイオマーカーとして用いられうる一群の測定パラメーターを代表している（83）。Computer-assisted cytometry分析は、化学予防薬剤によるこれらのパラメーターの調節を定量化するために利用される（83、86、87）。この技術は、品質保証の要求を満たすのに役立つことが出来る。このように、新形成浸潤前の特定段階の患者で、潜在的な化学予防効果は、現在の形態学ステージから初期グレードへの退化や進行遅延により示される。

単独または他のものと共に用いられるサロゲート・エンドポイント・バイオマーカー候補の例として、DNA異数性測定（92、93）を含む、核の大きさ、形、位置および組織（染色体）（88）、核の数、大きさ、形、位置およびDNA含量（89-91）が挙げられる。

第二相研究は、研究しているがんの高リスク集団を対象に行われる。以前にがんだった患者や前がん病変（前浸潤）、がん進展リスクの高い人から、群（Cohort）が提供される。受容できる安全性リスクは、研究集団のがんリスクにより変わる（94）。がんリスクはあるがその他は健康な人に化学予防薬剤を長期間投与する場合、ごく小さくて可逆的な副作用は受け入れられる。

頭頸部や肺、結腸、乳、皮膚、膀胱に非転移性の原発がんを持ち、治療を受けた患者は、二次がんのリスクが高く、化学予防研究の適切な群（Cohort）である。一定の化学予防的治療で修復可能な前がん病変、または初回治療後の新たな出現を予防するための前がん病変には、腺腫様結腸ポリープ（95、96）や頸部異形成（97-99）、口白斑症（100、101）、異形成を伴う気管支化生（102、103）、母斑（104）、紫外線角膜炎（105、106）、表在性治療後膀胱Ta、T1病変（107、108）、前立腺上皮内新形成（109）、乳、管または小葉の非定型過形成（110、111）、in situがん（112、113）が含まれる。それぞれの例で、これら病変はがんの進展に先立つものであり、個々の病変のステージやグレードは進展リスクや速度と関連することが知られている。しかし、がんになる患者の全てが前がん病変を有していたことが真実だとしても、その逆は正しくない；前がん病変を有している患者のすべてががんになるとは限らない。前がん病変のステージやグレードに依存して、全体のごく一部ががんに進展する。このために、最小限で可逆的以上の毒性を示す化学予防薬剤は、比較的高リスクの患者においてのみ、受け入れられる。

喫煙者や産業／環境的に発がん物質に暴露される人のように、生活様式や職業、地理的な因子によりがん進展リスクのある人は、特に、化学予防薬剤研究の適切な対象である；例えば、職業的に化学変異原に晒されたり、或種のがんリスクのあることが疫学的に知られている人達は、発がん前駆物質活性化を阻害したり、発がん物質除去を促進する化学予防インターベンションの候補者である。遺伝的に遺伝子変化や活性型発がん遺伝子を持つ人達も又、研究の適切な対象である。遺伝的病変や素質と特定がんとの関連については、現在のところ、例えば、家族性結腸ポリポシス（114）のように二、三の遺伝病についてしか知られていない；形質転換に関連した発がん遺伝子活性化は盛んに研究されており、ras遺伝子変異を含む一連の遺伝子変化が述べられている（115）。

第二相試験の終わりの時点、第三相試験展開を支持するような証拠には、がん発生

頻度減少とサロゲート・エンドポイント・バイオマーカー調節との相関仮説が正確であることを示すデータが含まれる。第三相試験は、サロゲート・エンドポイント・バイオマーカーの確証とがん発生頻度減少の化学予防的エンド・ポイントの両者に向けて決定される。

【化学予防研究用薬剤の第三相研究】

第三相研究は、化学予防における薬剤の効力を確かなものにし、毒性を評価し、さらに化学予防薬剤の薬理学を特徴づけるために計画される（表4）。多用量レベルが考慮されるべきであり、用量と毒性との相関が評価されるべきである。性や人種のような背景因子、年齢の影響と同様に、血漿濃度（Cmax、AUCなど）と効力、毒性との相関も評価されるべきである。しばしば、異なる用量のレジメンを比較することは有用である。

サロゲート・エンドポイント・バイオマーカーの確証に向けられるべきである（上述の考察を参照）。普通、サロゲートとがんエンドポイントの両者のインテリム解析の立案は、中止規則と共に、プロトコールに特記すべきである。FDAの販売申請は、十分なインテリム解析の結果に基づく。

サロゲート・エンドポイントに及ぼす効果ががん予防の正確な予測であると考えられるならば、このような効果に基づいて、FDAへ販売申請される。一般的に、治療は健常人を対象とするから、サロゲートを支持する証拠は非常に説得性あるケースが必要であり、それは延長されうる。サロゲート・エンドポイントが正確でなければ、FDAの販売申請は、普通、真のエンドポイントであるがん発生頻度減少または発生遅延に基づくであろう。

一般的には、薬剤申請には少なくとも二つの対照比較臨床研究が必要である。これら研究は同一である必要はない（例えば、特定の腫瘍で異なった高リスク集団の研究）。二、三の例では、結果が明確で、診療所間に矛盾なく、確認の臨床試験を実施することが倫理的に不可能な単一の無作為大規模多施設研究に基づいたがん化学予防以外の用途で、薬剤が販売申請されている。

化学予防の主張を支持するため、大規模な長期間研究がしばしば必要になる。患者の応諾が乏しいと、がん発生頻度減少や再発の遅延を検知する研究能力が大きく低下するから、患者の応諾は重要である。患者の応諾を促進または確立するために取り組む期間やその他の方法が考慮されるべきである。

【結論】

基礎研究の進歩により、発がんにおける